

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

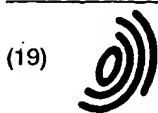
Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



(19)

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 379 806 B1

(12)

EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
10.04.1996 Bulletin 1996/15

(51) Int. Cl.⁶: **C07D 239/48**, C07D 401/04,
C07D 403/04, A61K 31/505

(21) Application number: 89313595.4

(22) Date of filing: 27.12.1989

(54) Pyrimidines and their pharmaceutical acceptable salts, and their use as medicines

Pyrimidine und deren pharmazeutisch brauchbare Salze und deren Verwendung als Arzneimittel

Pyrimidines et leurs sels acceptables en pharmacie, et leur utilisation comme médicaments

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(30) Priority: 29.12.1988 JP 333670/88
23.02.1989 JP 41728/89
23.02.1989 JP 41729/89

(43) Date of publication of application:
01.08.1990 Bulletin 1990/31

(60) Divisional application: 94105018.9

(73) Proprietors:
• MITSUI PETROCHEMICAL INDUSTRIES, LTD.
Tokyo 100 (JP)
• MITSUI PHARMACEUTICALS, INC.
Tokyo 103 (JP)

(72) Inventors:
• Tomino, Ikuo
Ohtake-shi Hiroshima-ken (JP)
• Takesue, Mitsuyuki
Kuga-gun Yamaguchi-ken (JP)
• Kihara, Noriaki
Iwakuni-shi Yamaguchi-ken (JP)

• Kitahara, Takumi
Ohtake-shi Hiroshima-ken (JP)
• Awaya, Akira
Yokohama-shi Kanagawa-ken (JP)
• Horikomi, Kazutoshi
Mobara-shi Chiba-ken (JP)
• Sasaki, Tadayuki
Mobara-shi Chiba-ken (JP)
• Mizuchi, Akira
Mobara-shi Chiba-ken (JP)

(74) Representative: Cresswell, Thomas Anthony et al
J.A. KEMP & CO.
14 South Square
Gray's Inn
London WC1R 5LX (GB)

(56) References cited:
EP-A- 0 192 783 EP-A- 0 257 102
FR-A- 2 539 414
• PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, vol. 11, no. 282
(C-446)[2729], 11 September 1987
• JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1965;
pp. 755-761

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

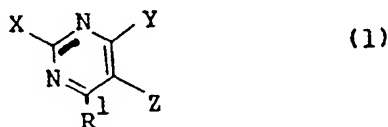
EP 0 379 806 B1

ery, improving and curing of neurological diseases caused by nervous tissues and cells which have to do with perceptive and sensory functions and an autonomic function.

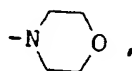
It has been found that the compounds of the invention have biological activities equal to, or higher than, those of isaxonine and mecobalamin as a control as shown in Experimental Examples 1 to 4 and Tables 9 to 14. The toxicity of the compounds of this invention are generally weak as shown in Experimental Example 5. Thus, the compounds of this invention are generally considered to be highly active and highly safe drugs and very useful with weak toxicity.

Claims

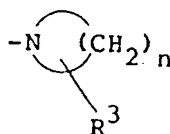
1. A pyrimidine represented by the following formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,



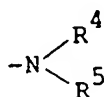
wherein R¹ represents a hydrogen atom or a C₁-C₄ alkyl group; X represents a group of the formula



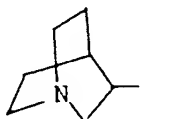
a group of the formula



in which R³ corresponds to optional one or at least two identical or different substituents replacing one or at least two hydrogen atoms of identical or different methylene groups, and represents a C₁-C₄ alkyl group, a hydroxyl group, a phenyl group optionally substituted by nitro, a benzyl group, a benzoyloxy group, a benzoylamino group, a C₁-C₄ alkylamino group, a di-C₁-C₄ alkylamino group, the HO(C₆H₅)₂C- group, a piperidino group, a hydroxy(C₁-C₄ alkyl) group, the C₆H₅SO₂O- group, a benzoyl group optionally substituted by halogen, a C₁-C₄ alkylsulfonylamide group or a (C₁-C₄ alkoxy)carbonyl group, and n is a number of 4, 5, 6 or 7,

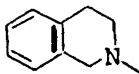


in which R⁴ represents a hydrogen atom, a C₁-C₄ alkyl group or a benzyl group, and R⁵ represents a C₁-C₄ alkyl group, an acyl group of up to 6 carbon atoms, a 2-furoyl group, a benzyl group, a 4-piperidyl group optionally substituted by benzoyl, a phenethyl group, the group



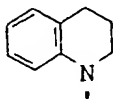
or a benzoyl group optionally substituted by halogen or nitro,
a group of the formula

5



a group of the formula

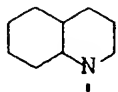
10



15

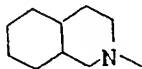
a group of the formula

20



or a group of the formula

25



30

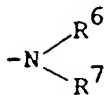
Y represents a group of the formula



35

wherein R^9 represents a hydrogen atom, a C_1 - C_4 alkyl group, a C_1 - C_4 alkoxy group, a C_1 - C_4 alkylthio group, or a di- C_1 - C_4 alkylamino group, a group of the formula

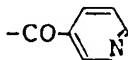
40



45

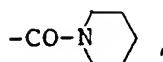
wherein R^6 represents a hydrogen atom, a C_1 - C_4 alkyl group, a phenyl group, a benzyl group, a C_1 - C_4 alkoxy group or a 2-(N,N-di-methylamino)ethyl group and R^7 represents a C_1 - C_4 alkyl group, an acyl group of up to 6 carbon atoms, a cyclohexylcarbonyl group, a 2-furoyl group, a (C_1 - C_4 alkoxy) carbonyl group, a cinnamoyl group, a benzyl group, a benzylcarbonyl group, a tosyl group, a phenoxyacetyl group, a di- C_1 - C_4 alkylcarbamoyl group, a group of the formula

50



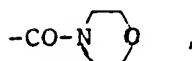
55

a group of the formula



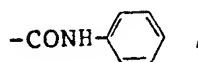
5

a group of the formula



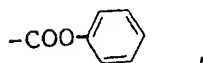
10

a group of the formula



15

a group of the formula

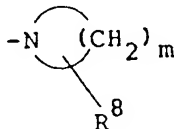


20

25

a 4-C₁-C₄ alkylpiperazyl group, or a benzoyl group optionally substituted by halogen, nitro, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, benzoylamino or phenyl, provided that when R⁶ is a hydrogen atom, R⁷ is a benzoyl group, a group or the formula

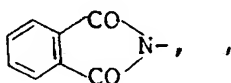
30



35

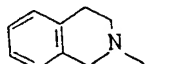
wherein R⁸ corresponds to an optional substituent replacing the hydrogen atom of the methylene group, and represents a hydrogen atom, a C₁-C₄ alkyl group, a phenyl group or a benzyl group, and m is a number of 4, 5, 6 or 7, a group of the formula

40



45

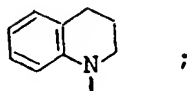
a group of the formula



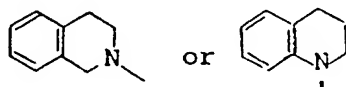
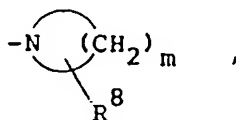
50

55

or a group of the formula



and Z represents a hydrogen atom, a halogen atom, a C₁-C₄ alkyl group or a (C₁-C₄ alkoxy)carbonyl group; provided that Y represents -CH₂R⁹ only when Z is a (C₁-C₄ alkoxy)carbonyl group; that R⁴ represents a hydrogen atom and R⁵ represents a C₁-C₄ alkyl group, an acyl group of up to 6 carbon atoms, a 2-furoyl group, a benzyl group, a phenethyl group or a benzoyl group optionally substituted by halogen or nitro, only when Y represents CH₂R⁹ and Z represents a (C₁-C₄ alkoxy) carbonyl group; and that Y can be

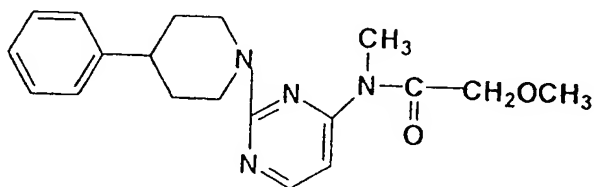


only when X is



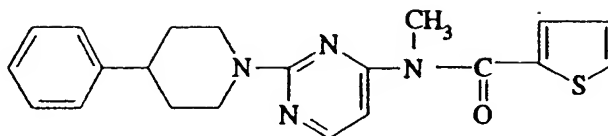
and R⁴ is a C₁-C₄ alkyl group.

- 35 2. A compound according to claim 1 in which the pharmaceutically acceptable salt is selected from hydrochlorides, hydrobromides, bisulfites, phosphates, acidic phosphates, acetates, maleates, fumarates, succinates, lactates, tartrates, benzoates, citrates, glucanates, methanesulfonates, p-toluene-sulfonates, naphthalenesulfonates and quaternary ammonium salts.
- 40 3. A compound of formula



50 or the p-toluenesulfonate thereof.

4. A compound of formula



or the p-toluenesulfonate thereof.

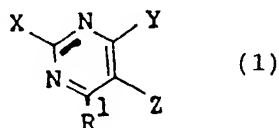
5. A therapeutical composition for use in the treatment of neurological diseases comprising a compound or pharmaceutically acceptable salt as claimed in any one of claims 1 to 4 as an active ingredient.

6. Use of a compound or pharmaceutically acceptable salt as claimed in any one of claims 1 to 4, in the preparation of a pharmaceutical composition containing said compound or salt as active ingredient for use in the treatment of neurological diseases.

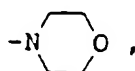
7. A compound or pharmaceutically acceptable salt as claimed in any one of claims 1 to 4 for use in the treatment of neurological diseases.

Patentansprüche

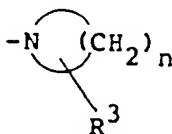
1. Pyrimidin, angegeben durch die folgende Formel (1) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon



wobei R¹ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe bedeutet; X eine Gruppe der Formel

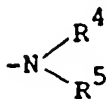


eine Gruppe der Formel

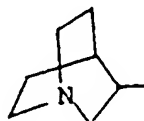


in der R³ gegebenenfalls einem oder mindestens zwei gleichen oder verschiedenen Substituenten entspricht, die ein oder mindestens zwei Wasserstoffatome der gleichen oder von unterschiedlichen Methylengruppen ersetzen und eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine Hydroxygruppe, eine Phenylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch Nitro, eine Benzylgruppe, eine Benzoyloxygruppe, eine Benzoylaminogruppe, eine C₁-C₄-Alkylaminogruppe, eine Di-C₁-C₄-alkylaminogruppe, die Gruppe HO(C₆H₅)₂C-, eine Piperidinogruppe, eine Hydroxy(C₁-C₄-alkyl)-Gruppe, die Gruppe C₆H₅SO₂O-, eine Benzoylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch Halogen, eine C₁-C₄-Alkylsulfonylamidgruppe oder eine (C₁-C₄-Alkoxy)carbonylgruppe bedeutet und n eine Zahl von 4, 5, 6 oder 7 ist,

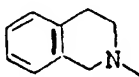
eine Gruppe der Formel



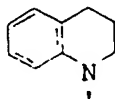
in der R⁴ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder eine Benzylgruppe bedeutet, R⁵ eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine Acylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, eine 2-Furoylgruppe, eine Benzylgruppe, eine 4-Piperidylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch Benzoyl, eine Phenethylgruppe, die Gruppe



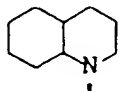
oder eine Benzoylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch Halogen oder Nitro, bedeutet, eine Gruppe der Formel



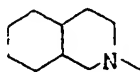
eine Gruppe der Formel



eine Gruppe der Formel



oder eine Gruppe der Formel

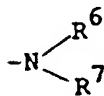


bedeutet; Y eine Gruppe der Formel

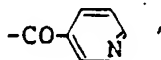


wobei R⁹ ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine C₁-C₄-Alkoxygruppe, eine C₁-C₄-Alkylthio-Gruppe oder eine Di-C₁-C₄-alkylaminogruppe ist,

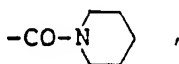
eine Gruppe der Formel



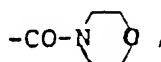
in der R^6 ein Wasserstoffatom, eine $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylgruppe, eine Phenylgruppe, eine Benzylgruppe, eine $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxygruppe oder eine 2-(N,N-Di-methylamino)ethylgruppe ist und R^7 eine $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylgruppe, eine Acylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexylcarbonylgruppe, eine 2-Furoylgruppe, eine ($\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxy)carbonylgruppe, eine Cinnamoylgruppe, eine Benzylgruppe, eine Benzylcarbonylgruppe, eine Tosylgruppe, eine Phenoxyacetylgruppe, eine Di- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkylcarbonylgruppe, eine Gruppe der Formel



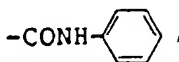
eine Gruppe der Formel



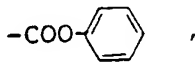
eine Gruppe der Formel



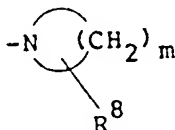
eine Gruppe der Formel



eine Gruppe der Formel

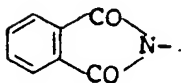


eine 4- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylpiperazylgruppe oder eine Benzoylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch Halogen, Nitro, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxy, Amino, Benzoylamino oder Phenyl bedeutet, mit der Maßgabe, daß, wenn R^6 ein Wasserstoffatom ist, R^7 eine Benzoylgruppe ist, eine Gruppe der Formel

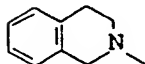


wobei R^8 einem gegebenenfalls das Wasserstoff der Methylengruppe ersetzenden Substituenten entspricht und ein Wasserstoffatom eine $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylgruppe, eine Phenylgruppe oder eine Benzylgruppe bedeutet und m eine Zahl von 4, 5, 6 oder 7 ist,

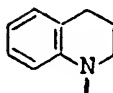
eine Gruppe der Formel



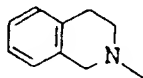
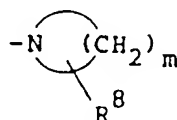
eine Gruppe der Formel



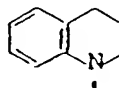
oder eine Gruppe der Formel



bedeutet und Z ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder eine (C₁-C₄-Alkoxy)carbonylgruppe bedeutet, mit der Maßgabe, daß Y nur dann -CH₂R⁹ bedeutet, wenn Z eine (C₁-C₄-Alkoxy)carbonylgruppe ist; daß R⁴ ein Wasserstoffatom bedeutet und R⁵ nur dann eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine Acylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, eine 2-Furoylgruppe, eine Benzylgruppe, eine Phenethylgruppe oder eine Benzoylgruppe, gegebenenfalls substituiert durch Halogen oder Nitro, ist, wenn Y CH₂R⁹ bedeutet und Z eine (C₁-C₄-Alkoxy)carbonylgruppe ist und daß Y nur dann



oder



sein kann, wenn X

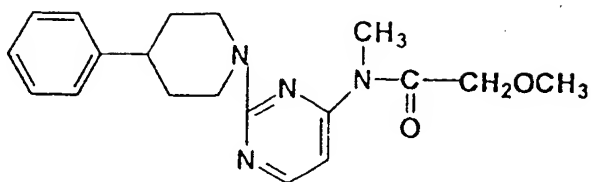


bedeutet und R⁴ eine C₁-C₄-Alkylgruppe ist.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei das pharmazeutisch annehmbare Salz ausgewählt ist aus Hydrochloriden, Hydrobromiden, Bisulfiten, Phosphaten, sauren Phosphaten, Acetaten, Maleaten, Fumaraten, Succinaten, Lactaten, Tartraten, Benzoaten, Citraten, Gluconaten, Methansulfonaten, p-Toluolsulfonaten, Naphthalinsulfonaten und quaterinären Ammoniumsalzen.

3. Verbindung der Formel

5

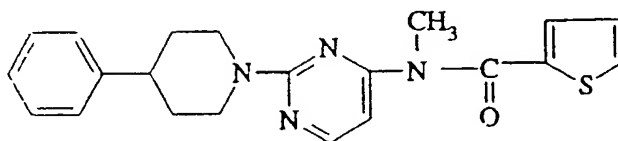


10

oder das p-Toluolsulfonat davon.

4. Verbindung der Formel

15



20

oder das p-Toluolsulfonat davon.

25

5. Therapeutisches Mittel zur Verwendung bei der Behandlung von neurologischen Erkrankungen, umfassend eine Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon nach einem der Ansprüche 1 bis 4 als Wirkstoff.
6. Verwendung einer Verbindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels, enthaltend die Verbindung oder das Salz als wirksamen Bestandteil zur Verwendung bei der Behandlung von neurologischen Erkrankungen.
7. Verbindung oder pharmazeutisch annehmbares Salz nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Verwendung bei der Behandlung von neurologischen Erkrankungen.

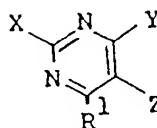
35

Revendications

1. Pyrimidine représentée par la formule (1) ci-dessous, ou sel d'une telle pyrimidine, acceptable en pharmacie :

40

(1)



45

formule dans laquelle :

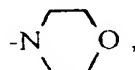
R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁₋₄;

X représente :

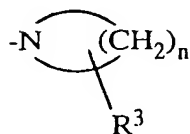
50

- un groupe de formule

55

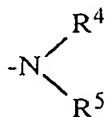


- un groupe de formule

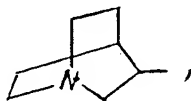


dans laquelle R³ correspond à un éventuel substituant ou au moins deux éventuels substituants identiques ou différents, qui remplacent un atome d'hydrogène ou au moins deux atomes d'hydrogène du même groupe méthylène ou de différents groupes méthylène, et représente un groupe alkyle en C₁₋₄, un groupe hydroxy, un groupe phényle portant éventuellement un substituant nitro, un groupe benzyle, un groupe benzyloxy, un groupe benzoylamino, un groupe (alkyle en C₁₋₄)-amino, un groupe di(alkyle en C₁₋₄)-amino, un groupe de formule HO(C₆H₅)₂C-, un groupe pipéridino, un groupe hydroxyalkyle en C₁₋₄, un groupe de formule C₆H₅SO₂O-, un groupe benzoyle portant éventuellement un substituant halogéno, un groupe (alkyle en C₁₋₄)-sulfonamido, ou un groupe (alcoxy en C₁₋₄)-carbonyle, et n représente l'un des nombres 4, 5, 6 et 7,

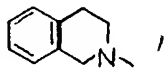
- un groupe de formule



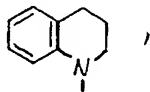
dans laquelle R⁴ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁₋₄ ou un groupe benzyle, et R⁵ représente un groupe alkyle en C₁₋₄, un groupe acyle comportant au plus 6 atomes de carbone, un groupe 2-furoyle, un groupe benzyle, un groupe 4-pipéridyle portant éventuellement un substituant benzoyle, un groupe phénéthyle, un groupe benzoyle portant éventuellement un substituant halogéno ou nitro, ou un groupe de formule



- un groupe de formule

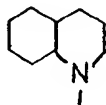


- un groupe de formule



- un groupe de formule

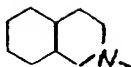
5



ou

10

- un groupe de formule



15

Y représente :

- un groupe de formule

20

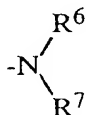


25

dans laquelle R⁹ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁₋₄, un groupe alcoxy en C₁₋₄, un groupe alkylthio en C₁₋₄ ou un groupe di-(alkyle en C₁₋₄)-amino,

- un groupe de formule

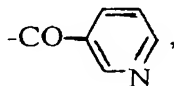
30



35

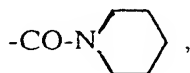
dans laquelle R⁶ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁₋₄, un groupe phényle, un groupe benzyle, un groupe alcoxy en C₁₋₄ ou un groupe 2-(N,N-diméthylamino)éthyle, et R⁷ représente un groupe alkyle en C₁₋₄, un groupe acyle comportant au plus 6 atomes de carbone, un groupe cyclohexylcarbonyle, un groupe 2-furoyle, un groupe (alcoxy en C₁₋₄)-carbonyle, un groupe cinnamoyle, un groupe benzyle, un groupe benzylcarbonyle, un groupe tosyloyle, un groupe phénoxyacétyloyle, un groupe di-(alkyle en C₁₋₄)-carbamyle, un groupe de formule

45



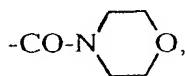
un groupe de formule

50

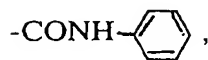


un groupe de formule

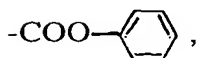
55



un groupe de formule

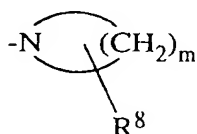


un groupe de formule



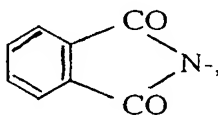
un groupe 4-(alkyle en C₁₋₄)-pipérazinyle, ou un groupe benzoyle portant éventuellement un substituant halogéno, nitro, alkyle en C₁₋₄, alcoxy en C₁₋₄, amino, benzoylamino ou phényle, sous réserve que, si R⁶ représente un atome d'hydrogène, R⁷ représente un groupe benzoyle,

- un groupe de formule

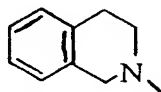


dans laquelle R⁸ correspond à un éventuel substituant qui remplace un atome d'hydrogène d'un groupe méthylène et représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁₋₄, un groupe phényle ou un groupe benzyle, et m représente l'un des nombres 4, 5, 6 et 7,

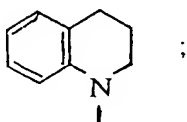
- un groupe de formule



un groupe de formule



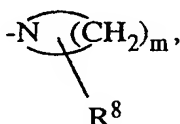
ou un groupe de formule



et

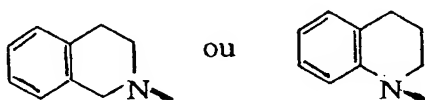
Z représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁₋₄ ou un groupe (alcoxy en C₁₋₄)-carbonyle ;
sous réserve :

- 5 - que Y ne représente -CH₂R⁹ que si Z représente un groupe (alcoxy en C₁₋₄)-carbonyle ;
- que R⁴ ne représente un atome d'hydrogène et R⁵ ne représente un groupe alkyle en C₁₋₄, un groupe acyle comportant au plus 6 atomes de carbone, un groupe 2-furoyle, un groupe benzyle, un groupe phénéthyle ou un groupe benzoyle portant éventuellement un substituant halogéno ou nitro, que si Y représente -CH₂R⁹ et Z représente un groupe (alcoxy en C₁₋₄)-carbonyle ;
- 10 - et que Y ne peut représenter un groupe de formule



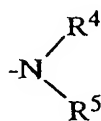
15

20



25

que si X représente

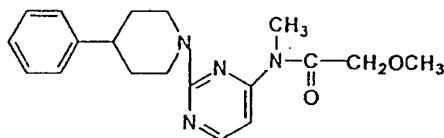


30

et R⁴ représente un groupe alkyle en C₁₋₄

- 35 2. Composé conforme à la revendication 1, dont le sel acceptable en pharmacie est choisi parmi les chlorhydrates, bromhydrates, bisulfites, phosphates, phosphates acides, acétates, maléates, fumarates, succinates, lactates, tartrates, benzoates, citrates, gluconates, méthanesulfonates, p-toluènesulfonates et naphthalènesulfonates et les sels d'ammonium quaternaire.

- 40 3. Composé de formule

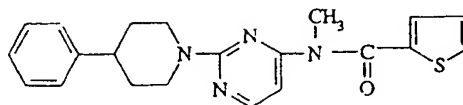


45

ou son p-toluènesulfonate.

50

- 4. Composé de formule



55

ou son p-toluènesulfonate.

EP 0 379 806 B1

5. Composition thérapeutique destinée à être employée dans le traitement de maladies neurologiques, qui contient, en tant qu'ingrédient actif, un composé ou un sel acceptable en pharmacie, conforme à l'une des revendications 1 à 4.
- 5 6. Emploi d'un composé ou d'un sel acceptable en pharmacie, conforme à l'une des revendications 1 à 4, dans la préparation d'une composition pharmaceutique qui contient, en tant qu'ingrédient actif, ledit composé ou sel et qui est destinée à être employée dans le traitement de maladies neurologiques.
7. Composé ou sel acceptable en pharmacie, conforme à l'une des revendications 1 à 4, destiné à être employé dans le traitement de maladies neurologiques.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

THIS PAGE BLANK (USP)